

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Tanaman salam berasal dari kawasan Asia Tenggara diantaranya Burma, Vietnam, Thailand, Malaya, Sumatra, Kalimantan dan Jawa yang juga banyak di tanam di pekarangan (Savitri, 2016).

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Klasifikasi tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Family	: Myrtaceae
Genus	: Syzygium
Species	: <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.



Sumber : Sumono & Agustin, 2008

Gambar 2. 1 Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

2.1.2 Morfologi Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Tumbuhan salam tumbuh liar di daerah hutan dan pegunungan atau biasanya di tanam di pekarangan rumah. Pohon salam dapat ditemukan di daerah dataran rendah hingga ketinggian 1.400m dpl. Tinggi pohon mencapai 25 m, mempunyai batang bulat, permukaan licin, bertajuk rimbun dan berakar tunggang. Daun tunggal dengan letak berhadapan, panjang tangkai daun 0,5-1 cm. Helaian daun berbentuk lonjong hingga elips atau bundar telur sungsang, ujung

meruncing, pangkal runcing, tepi rata, tulang menyirip, permukaan atas licin berwarna hijau tua sedang permukaan bawah berwarna hijau muda dengan panjang 5-15 cm, lebar 3-8 cm. Memiliki bau harum ketika diremas. Bunga majemuk tersusun dalam malai yang keluar dari ujung ranting, berwarna putih, baunya harum. Buahnya buah buni yang memiliki diameter 8-9 mm, buah muda berwarna hijau yang setelah dimasak akan berubah menjadi warna merah gelap dengan rasa yang agak sepat. Biji bulat dengan diameter sekitar 1 cm yang berwarna coklat (Dalimartha, 2000).

2.1.3 Kandungan Kimia Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Dibeberapa penelitian disebutkan bahwa daun salam mempunyai kandungan kimia seperti tannin, flavonoid dan minyak esensial (0,05%), yang termasuk asam sitrat dan eugenol (Sumono & Agustin, 2008).

Salah satu kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun salam adalah kuersetin yang mana kuersetin merupakan antioksidan yang kuat, dan dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL. Selain itu kandungan niasin dalam daun *Syzygium polyanthum* dapat meningkatkan HDL dengan bekerja menekan perubahan hepatic Alpha lipoprotein-A1 sebagai prekursor pembentuk HDL (Ekananda A.R, 2015).

2.1.4 Manfaat Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam yang terkenal sebagai bumbu dapur setelah ada beberapa penelitian ternyata daun salam mempunyai manfaat yang menguntungkan sebagai pengobatan tradisional. Ekstrak akar dan buahnya memiliki kemampuan untuk menetralkan rasa memabukkan akibat terlalu banyak konsumsi alkohol. Selain itu, ekstrak daun salam biasanya digunakan untuk menghentikan diare, gastritis, diabetes mellitus, gatal, astringen, dan kudis. Dinyatakan juga bahwa daun salam memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetis. Untuk dikonsumsi sebagai obat-obatan, daun salam diekstrak dengan cara merebusnya. Buhkan daun salam juga dapat digunakan untuk merawat pasien dengan asam urat tinggi. Penelitian baru menjelaskan bahwa infus daun salam dalam 0,5 mg dapat menyebabkan ekskresi asam urat dalam urin tikus jantan Wistar (Sumono & Agustin, 2008).

2.2 Tinjauan Tanaman Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L. Var. Arumanis)

Masyarakat Indonesia sudah menganggap bahwa mangga sebagai salah satu tanaman asli Indonesia, mangga yang berkembang di Indonesia diduga berasal dari India yang dapat tumbuh baik di dataran rendah berhawa panas tetapi juga masih ditanam sampai dataran tinggi yang berhawa sedang (Pracaya, 2008).

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L. Var. Arumanis)

Klasifikasi tanaman Mangga (*Mangifera indica* L) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Sub kelas : Rosidae
 Ordo : Sapindales
 Family : Anacardiaceae
 Genus : *Mangifera*
 Species : *Mangifera indica*



Sumber : Parvez, 2016

Gambar 2. 2 Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L. Var. Arumanis)

2.2.2 Morfologi Tanaman Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L. *Var. Arumanis*)

Pohon mangga mempunyai pohon berbatang tegak, bercabang banyak, dan bertajuk ringan dan hijau sepanjang tahun. Tinggi pohon bisa mencapai 10-40 m dan mempunyai umur bisa hampir 100 tahun. Pohon mangga mempunyai akar, batang daun dan bunga. Bunga yang menghasilkan biji yang secara generative bisa tumbuh (Pracaya, 2008).

2.2.3 Kandungan Kimia Tanaman Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L. *Var. Arumanis*)

Dari beberapa peneliti telah ditemukan bahwa kandungan terbesar ekstrak daun mangga adalah mangiferin, dimana memiliki fungsi antara lain sebagai antioksidan, analgesik, antidiabetik, antiinflamasi, antitumor, dan peningkatan stamina atau daya tahan tubuh, mangiferin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan lemak pada tikus diabetes lewat oral atau injeksi peritoneal dapat meningkatkan produksi insulin di sel β -pankreas (Syah, et al., 2015).

2.2.4 Manfaat Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L.)

Pada tanaman mangga buahnya yang sering dikonsumsi, namun disisi lain daun mangga juga dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal, diantaranya untuk obat batuk, diare hingga penyakit diabetes dan dislipidemia (Parvez, 2016).

Menurut penelitian Syah *et al.* (2015) tanaman daun mangga dapat menurunkan kadar gula darah atau dapat sebagai antidiabetes dan lebih efektif dibandingkan dengan kontrol positif. Kandungan kimia pada tanaman daun mangga yaitu mangiferin dapat meningkatkan produksi insulin di sel β -pankreas serta flavonoid dapat juga menurunkan kadar gula darah.

2.3 Tinjauan Ekstraksi

Tanaman mengandung senyawa metabolit sekunder, untuk mendapatkannya dapat dilakukan proses ekstraksi, yaitu teknik pemisahan dengan cara menarik satu atau lebih komponen atau analit dari suatu sampel tanaman dengan pelarut yang sesuai dengan tujuan untuk mengambil senyawa metabolit dengan cepat (Leba, 2017). Hasil dari ekstraksi ini disebut dengan ekstrak, yaitu sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau

hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Dirjen POM, 2014).

Faktor-faktor yang harus diperhatikan dalam proses ekstraksi yaitu pemilihan pelarut yang tepat dengan sifat - sifat polaritas senyawa yang akan diekstraksi atau sesuai dengan kandungan kimia yang terdapat disimplisia tersebut, ukuran simplisia harus diperkecil untuk memperluas sudut kontak pelarut dan simplisia (Sarker, 2006)

Tabel II. 1 Indeks Polaritas Pelarut untuk Ekstraksi

Pelarut	Indeks Polaritas Titik (°C)	Didih	Viskositas (cPoise)	Kelarutan dalam air (%w/w)
n-Hexane	0.0	69	0.33	0.001
Diklorometan	3.1	41	0.44	1.6
n-Butanol	3.9	118	2.98	7.81
Iso-Propanol	3.9	82	2.30	100
n-Propanol	4.0	92	2.27	100
Kloroform	4,1	61	0.57	0.815
Etil asetat	4.4	77	0.45	8.7
Aseton	5.1	56	0.32	100
Metanol	5.1	65	0.60	100
Etanol	5.2	78	1.20	100
Air	9.0	100	1.00	100

(Sarker, 2006)

Pemilihan pelarut pada proses ekstraksi senyawa hidrofilik dapat menggunakan pelarut polar seperti metanol, etanol atau etil asetat, sedangkan untuk ekstraksi senyawa yang lebih lipofil digunakan dikloromethane atau campuran diklorometan / metanol dengan rasio 1:1. Ekstraksi menggunakan heksan dilakukan untuk menghilangkan klorofil (Sasidharan, 2011).

2.3.1 Maserasi

Maserasi adalah salah satu jenis ekstraksi yang paling sederhana, proses ekstraksi dilakukan dengan merendam sampel pada suhu kamar menggunakan pelarut yang sesuai sehingga dapat melarutkan analit dalam simplisia. Perendaman dilakukan selama 3-5 hari sambil diaduk sesekali untuk mempercepat proses pelarutan analit dan dilakukan berulang kali hingga ekstraksi sempurna. Indikasi bahwa semua analit terekstraksi sempurna adalah warna pelarut yang digunakan sudah tidak berwarna lagi (Leba, 2017).

Kelebihan dari ekstraksi maserasi yaitu alat dan cara yang digunakan sangat mudah dan sederhana, dapat digunakan untuk analit yang tahan pemanasan maupun tidak tahan pemanasan. Kelemahannya banyak menggunakan pelarut (Leba, 2017).

Prinsip maserasi yaitu pelarutan zat aktif yang digunakan berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (like dissolved like), dimana fungsi dari pelarut yaitu dapat menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif sehingga zat aktif tersebut larut akibat adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif dengan pelarut (Sarker, 2006).

2.4 Tinjauan Diabetes Melitus

Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan hiperglikemia, perubahan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein dan peningkatan resiko komplikasi penyakit pembuluh darah yang juga menyebabkan kondisi atau sindrom tertentu lainnya. Sebagian besar pasien diabetes diklasifikasikan sebagai penderita diabetes mellitus tipe 1 atau diabetes mellitus tipe 2 (Gilman, 2015).

International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa 158,8 juta penderita diabetes tinggal di wilayah Pasifik Barat yang juga merupakan wilayah Indonesia memiliki jumlah tertinggi seluruh wilayah IDF. *International Diabetes Federation* (IDF) juga memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa DM terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1 persen. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%) dan Nusa Tenggara Timur 3,3 persen.

2.4.1 Patofisiologi Diabetes Melitus

2.4.1.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 biasanya berkembang pada anak-anak atau pada awal masa dewasa yang penyebabnya adalah kerusakan sel β pankreas akibat autoimun, sehingga terjadi defisiensi insulin absolut. Reaksi autoimun umumnya terjadi setelah waktu yang panjang (9-13 tahun) yang ditandai oleh adanya parameter-parameter system imun ketika terjadi kerusakan sel β . Hiperglikemi terjadi bila 80%-90% dari sel β rusak. Penyakit DM dapat menjadi penyakit menahun dengan resiko komplikasi dan kematian. Factor-faktor yang menyebabkan terjadinya autoimun tidak diketahui secara pastinya, tetapi proses itu diperantarai oleh makofag dan limfosit T dengan autoantibodi yang bersirkulasi ke berbagai antigen sel β (misalnya antibody sel islet, antibody insulin) (Sukandar, et al., 2009).

2.4.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 biasanya ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan lipolysis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatic, dan penurunan pengambilan glukosa pada otot-otot skelet. Disfungsi sel β mengakibatkan gangguan pada pengontrolan glukosa darah (Sukandar, et al., 2009).

DeFronzo pada tahun 2009 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the ominous octet*.

1. Kegagalan sel beta pancreas.

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Kerusakan sel beta mencapai 80%.

2. Liver

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat.

3. Otot

Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

4. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxocity.

5. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4* inhibitor.

6. Sel Alpha Pancreas

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

7. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh

persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose co Transporter) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2.

8. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

2.4.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut ADA (2016) diabetes mellitus berdasarkan etiologinya diklasifikasikan menjadi 4 tipe :

2.4.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas karena sebab autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

2.4.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Onset DM tipe ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya asimtomatik. Adanya resistensi

yang terjadi perlahan-lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

2.4.2.3 Gestational Diabetes Melitus

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

2.4.2.4 Diabetes Mellitus Tipe Lainnya

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, atrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

2.4.3 Gejala Klinik

Diabetes seringkali muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan/mudah lapar). Selain itu sering pula muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (pruritus), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas.

- Pada DM Tipe I gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (fatigue), iritabilitas, dan pruritus (gatal-gatal pada kulit).
- Pada DM Tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (BINFAR, 2005).

2.4.4 Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan apabila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin disampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita (BINFAR, 2005)

Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dL juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM (BINFAR, 2005).

2.4.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut ini akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai.

2.4.5.1 Hipoglikemia

Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50 mg/dl, walaupun ada orang-orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50 mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak. Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes tipe 1, yang dapat dialami 1 – 2 kali perminggu. Dari hasil survei yang pernah dilakukan di Inggris diperkirakan 2 – 4% kematian pada penderita diabetes tipe 1 disebabkan oleh serangan hipoglikemia. Pada penderita diabetes tipe 2, serangan hipoglikemia lebih jarang terjadi, meskipun penderita tersebut mendapat terapi insulin (BINFAR, 2005)

2.4.5.2 Hiperglikemi

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Apabila diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang

berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis* = DKA) dan (HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat (BINFAR, 2005).

2.3.5.3 Komplikasi Makrovaskular

Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (coronary heart disease = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (peripheral vascular disease = PVD). Walaupun komplikasi makrovaskular dapat juga terjadi pada DM tipe 1, namun yang lebih sering merasakan komplikasi makrovaskular ini adalah penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan berbagai nama, antara lain *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome* (BINFAR, 2005).

2.4.6 Terapi Diabetes Melitus

Ada dua pendekatan dalam terapi diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olahraga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (BINFAR, 2005).

The American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes.

Tabel II. 2 Parameter Keberhasilan Penatalaksana Diabetes

Parameter	Kadar ideal yang diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80–120 mg/dL
Kadar Glukosa Plasma Puasa	90–130 mg/dL
Kadar Glukosa Darah Saat Tidur (<i>Bedtime blood glucose</i>)	100–140 mg/dL
Kadar Glukosa Plasma Saat Tidur (<i>Bedtime plasma glucose</i>)	110–150 mg/dL
Kadar Insulin	>7%

Parameter	Kadar ideal yang diharapkan
Kadar HbA1c	<7mg/dL
Kadar Kolesterol HDL	>45mg/dL (pria)
Kadar Kolesterol HDL	>55mg/dL (wanita)
Kadar Trigliserida	<200mg/dL
Tekanan Darah	<130/80mmHg

(BINFAR, 2005).

Apabila terapi tanpa obat (pengaturan diet dan olahraga) belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah penderita, maka perlu dilakukan langkah berikutnya berupa terapi menggunakan obat, baik dalam bentuk terapi obat hipoglikemik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya (BINFAR, 2005).

2.4.6.1 Insulin

Terapi insulin merupakan terapi yang harus diberikan kepada penderita DM Tipe 1. Sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak pada penderita DM tipe 1, sehingga tidak dapat lagi memproduksi insulin. Penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM Tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (BINFAR, 2005).

2.4.6.2 Terapi Obat Hiperglikemik Oral

Obat-obat hipoglikemik oral ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM Tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan rejimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (BINFAR, 2005).

Obat hiperglikemik oral telah dibagi menjadi beberapa golongan. Dalam tabel telah disajikan beberapa golongan senyawa obat dan mekanismenya.

Tabel II. 3 Golongan senyawa obat dan mekanisme

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamid Glipizide Glikazida Glimepiride Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pancreas
Turunan fenilalanin	Neteglinide	Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pancreas
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pancreas
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah

(BINFAR, 2005)

2.5 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Radikal Bebas

Ketidakseimbangan antioksidan disebabkan oksidasi otomatis kadar glukosa pada diabetes biasanya menyebabkan partikel partikel berenergi tinggi. Di dalam sel, biasanya ada keseimbangan antara antioksidan eliminasi dan pengembangan radikal bebas. Peningkatan radikal bebas secara bertahap dan berkurangnya potensi pertahanan antioksidan juga merupakan fakta yang menghubungkan diabetes melitus dengan stres oksidatif. Dalam stres oksidatif yang disebabkan oleh sumber non-enzimatik, generasi radikal bebas / spesies reaktif oksigen secara langsung meningkat dengan kondisi hiperglikemik. Auto-oksidasi glukosa menghasilkan radikal hidroksil. Dalam glukosa jalan non-enzimatik bereaksi dengan protein yang menyebabkan perbaikan pada produk akhir glikasi maju dan

mengubah fungsi protein dan seluler / kekebalan tubuh, produk glikasi maju mengikat reseptornya dan menyebabkan jalur pensinyalan sel yang lebih baik dan produksi spesies oksigen reaktif selama proses biologis pada beberapa langkah. Xanthine oxidase, sintetase oksida nitrat dan NADPH adalah enzim yang terkait dengannya membran dan berperan penting dalam sumber enzim spesies oksigen reaktif pada diabetes mellitus. Dalam jalur poliol (sorbitol) peningkatan metabolisme glukosa menyebabkan peningkatan produksi radikal superoksida. Pada pasien diabetes terjadi hubungan antara peroksidasi lipid dan tingkat glukosa yang terganggu. Pada pasien diabetes, tingkat peningkatan beberapa protein pro-oksidan seperti feritin yang mengandung 20% zat besi yang biasa ditemukan pada homosistein dan usus adalah kemungkinan sumber stres oksidatif (Khan, et al., 2015).

2.6 Tinjauan Kolesterol

Kolesterol merupakan bagian dari lemak yang disebut lipid plasma, yang juga bersama-sama dengan trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas, yang mana kolesterol adalah unsur utama dari Lipid Plasma. Kolesterol juga merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan kelenjar dan di dalam hati dimana kolesterol disintesis dan disimpan. Steroid penting, seperti asam empedu, asam folat, hormon-hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesterone dibentuk oleh kolesterol. Sebaliknya kolesterol dapat membahayakan tubuh. Kolesterol bila terdapat dalam jumlah terlalu banyak di dalam darah dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan yang dinamakan aterosklerosis. Bila penyempitan terjadi pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan bila pada pembuluh darah otak penyakit serebrovaskular (Almatsier, 2009).

Kadar kolesterol didalam darah adalah dibawah 200 mg/dl. Apabila melampaui batas normal maka disebut sebagai hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia biasanya terdapat pada penderita obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, perokok serta orang yang sering minum-minuman beralkohol (Hardjono, 2003).

2.6.1 Tinjauan Biosintesis Kolesterol

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi 5 tahap, yaitu:

- (a) Sintesis mevalonat dari asetil-CoA
- (b) Unit isoprenoid dibentuk dari mevalonat melalui pelepasan CO₂
- (c) Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk senyawa antara skualen
- (d) Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol
- (e) Kolesterol dibentuk dari lanosterol setelah melewati beberapa tahap lebih lanjut, termasuk pelepasan tiga gugus metil

(Murray, 2014)

Tahap pertama yaitu biosintesis mevalonat. Dua molekul asetil Co-A berkondensasi membentuk asetoasetil-CoA yang dikatalis oleh enzim sitosol tiolase. Asetoasetil CoA berkondensasi dengan molekul asetil CoA berikutnya dikatalis oleh enzim HMG-CoA sintase untuk membentuk HMG-CoA. Selanjutnya HMG-CoA dikonversikan menjadi mevalonat dengan dikatalis oleh enzim HMG-CoA reduktase (Murray, 2014).

Tahap kedua, setelah terbentuk mevalonat, maka mevalonat mengalami fosforilasi oleh ATP untuk membentuk beberapa intermediat terfosforilasi aktif dan kemudian mengalami dekarboksilasi untuk membentuk unit isoprenoid aktif yaitu isopentenil difosfat. Yang selanjutnya masuk pada tahap ketiga dimana isopentenil difosfat yang mengalami kondensasi membentuk farnesil difosfat. Proses ini terjadi lewat isomerisasi senyawa isopentenil difosfat yang berkondensasi dengan isopentil difosfat lainnya untuk membentuk intermediat dengan 10 karbon yaitu geranyl difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat berkondensasi dengan ujung difosfat dalam sebuah reaksi yang melibatkan eliminasi pirofosfat anorganik untuk membentuk pra skualen difosfat dan kemudian diikuti oleh reduksi NADPH yang disertai eliminasi radikal pirofosfat anorganik sisanya dan dihasilkan skualen. Kemudian skualen dikonversi menjadi lanosterol melalui proses siklisasi. Tahap terakhir yaitu pembentukan kolesterol dari lanosterol yang berlangsung dalam membran retikulum endoplasma dan melibatkan perubahan

pada inti steroid serta rantai samping. Kolesterol dihasilkan saat ikatan rangkap rantai samping direduksi (Murray, 2014).

Pengaturan sintesis kolesterol, terjadi pada tahap HMG CoA reduktase dimana HMG CoA reduktase ini di hati dihambat oleh mevalonat. Sintesis kolesterol juga dihambat oleh LDL kolesterol yang diambil lewat reseptor LDL sedangkan pemberian hormone insulin meningkatkan aktivitas HMG CoA reduktase. Peningkatan kolesterol dapat terjadi akibat pengambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor LDL atau reseptor scavenger, pengambilan kolesterol yang kaya kolesterol ke membran sel, sintesis kolesterol, dan hidrolisis ester kolesterol oleh enzim ester kolesterol hidrolase, sedangkan penurunan kolesterol dapat terjadi karena aliran kadar kolesterol dari membran sel ke lipoprotein yang potensial kolesterolnya rendah (Murray, 2014).

2.6.2 Tinjauan Lipoprotein

Lipoprotein merupakan kompleks makromolekul yang mengangkut lipid hidrofobik (khususnya trigliserida dan kolesterol) dalam cairan tubuh (plasma, cairan interstisial, dan limf) ke dan dari jaringan. Lipoprotein berbentuk sferis dan mempunyai inti trigliserida dan kolesterol ester, dikelilingi lapisan permukaan yang dibentuk oleh fosfolipid amfipatik dan sedikit kolesterol bebas dengan apoprotein yang terdapat pada permukaan lipoprotein (Jim, 2013).

2.6.2.1 Kilomikron

Kolesterol dalam makanan diserap dari misel garam empedu ke dalam sel epitel usus. Kolesterol ini, bersama dengan kolesterol yang disintesis oleh sel, dikemas dalam kilomikron yang masuk ke dalam darah melalui limfe. Protein utama pada kilomikron *nasens* adalah apoB-48. Dalam limfe dan darah, kilomikron memperoleh apoC_{II} dan apoE dari HDL. Setelah triagliserol kilomikron dicerna oleh lipoprotein lipase dalam darah, sisa kilomikron akan berikatan dengan reseptor di sel hati dan mengalami internalisasi melalui endositosis. Terjadi pencernaan di dalam lisosom, protein dan lemak diuraikan, asam lemak diputuskan dari ester kolesterol, dan kolesterol serta produk pencernaan sisa kilomikron lainnya membentuk depot simanan di dalam sel hati. Akibat bertambahnya simpanan kolesterol bebas, pembentukan kolesterol terhambat dan sintesis reseptor LDL oleh hepatosit tertekan. Akibatnya, karena

reseptor diserap melalui proses melalui proses endositosis, jumlahnya di membrane sel berkurang (Marks, et al., 2013).

2.6.2.2 VLDL

Setelah dibentuk di hati, triasilgliserol kemudian dikemas bersama dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid, dan apoB-100 menjadi VLDL, yang kemudian diekskresikan ke dalam darah. Depot simpanan kolesterol dalam hati berasal dari endositosis dan pencernaan lipoprotein darah dalam lisosom atau biosintesis dari asetil KoA. Di dalam darah, HDL memindahkan apoC_{II} dan apoE, serta ester kolesterol, ke VLDL (Marks, et al., 2013).

2.6.2.3 LDL

Apabila triaglisierol pada IDL dicerna lebih lanjut, baik oleh lipoprotein lipase (LPL) di berbagai jaringan atau oleh triaglisierol lipase di sinusoid hati, akan terbentuk LDL. LDL diserap oleh hati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanan kolesterol hati. Endositosis dan pencernaan LDL di lisosom juga (Marks, et al., 2013).

2.6.2.4 HDL

High Density Lipoprotein (HDL) adalah lipoprotein berdensitas tinggi, terutama mengandung protein. HDL diproduksi di hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah dan menyerahkannya ke lipoprotein lain untuk diangkut kembali atau dikeluarkan dari tubuh (Murray, 2014).

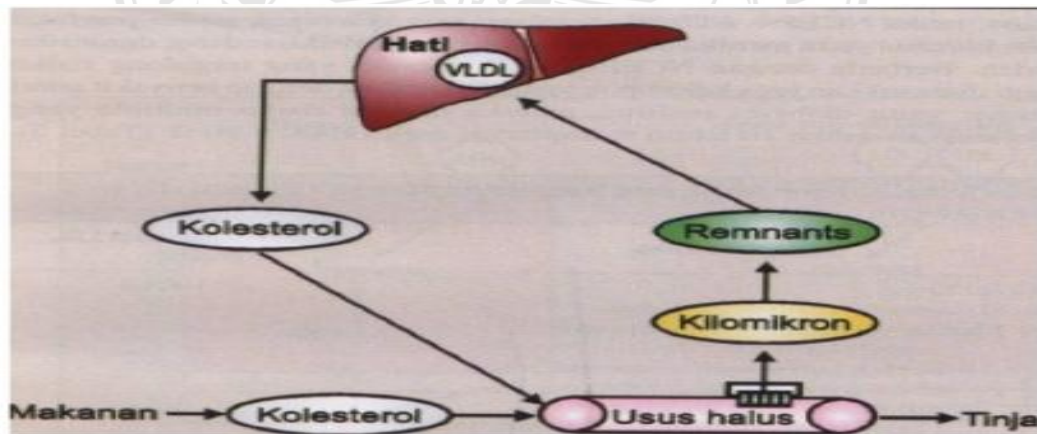
2.6.3 Tinjauan Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dibagi menjadi tiga jalur utama yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan endogen berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL (Kwiterovich PO, 2000).

2.6.3.1 Jalur Eksogen

Trigliserid dan kolesterol berasal dari makanan berlemak. Selain itu, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresikan bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari hati yang diekskresikan

bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Triglisid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam eritrosit mukosa usus halus. Triglisid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Dalam usus halus asam lemak bebas akan dirubah lagi menjadi triglisid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol. Triglisid bersama kolesterol ester bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron. Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Triglisid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai triglisid kembali di jaringan lemak (*adiposa*), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan triglisid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar triglisid akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Shepherd, 2001).



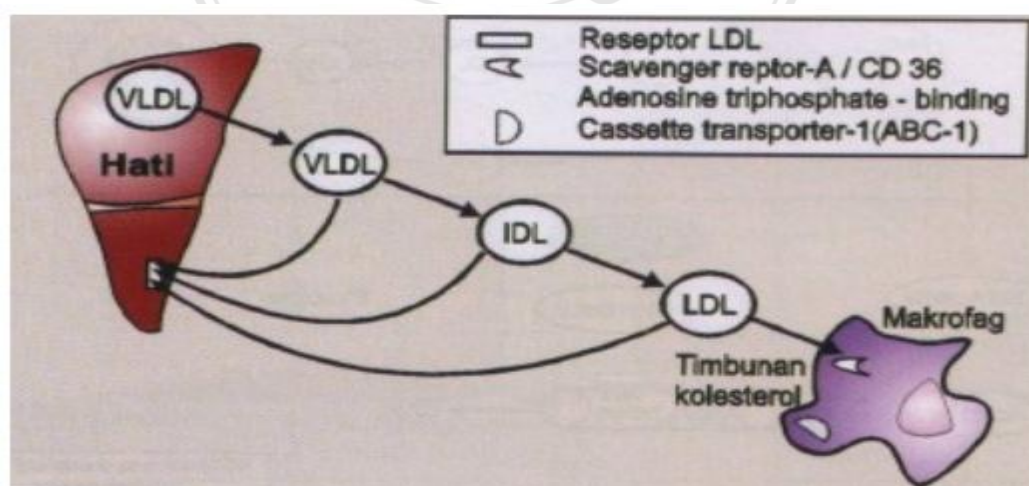
(Sumber : Shepherd 2001)

Gambar 2. 3 Jalur metabolisme eksogen lipoprotein

2.6.3.2 Jalur Endogen

Lipid yang tersimpan dalam hati dimetabolisme menjadi triglisid dan kolesterol. Triglisida dan kolesterol yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, selanjutnya masuk ke aparatus Golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL ke celah Disse,

dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL nascent dengan apoB-100. Apoprotein apoB-100 merupakan bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL juga berisi apoE dan apoCs yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Triglicerida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) dan hepatic lipase (HL) menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL. Lipoprotein LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL yang dimediasi lipase. Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol-LDL, dimediasi oleh apoB-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi precursor biosintesis asam empedu. Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (foam cell). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL (Jim, 2013).

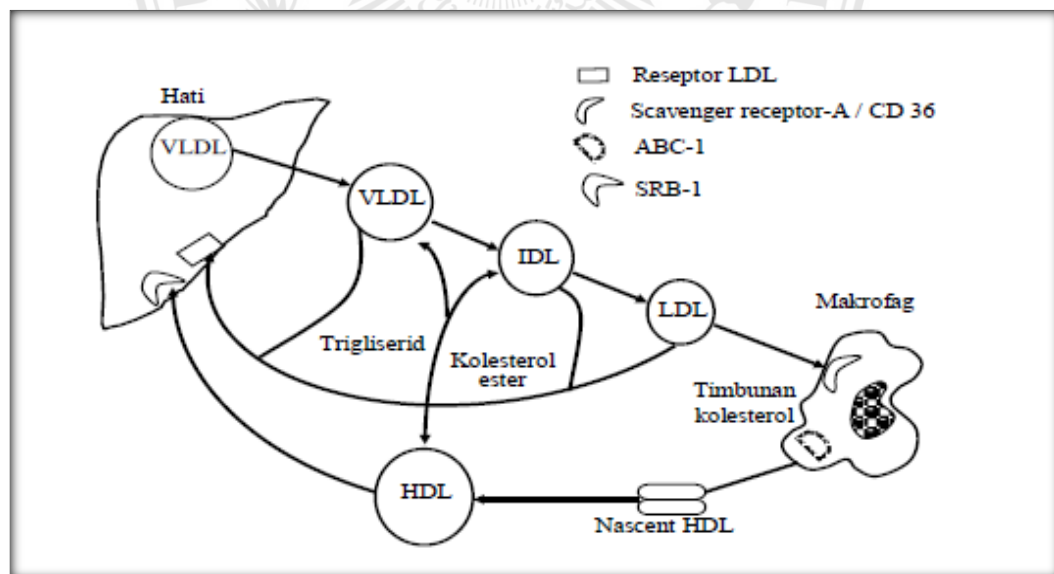


Sumber : (Shepherd, 2001)

Gambar 2. 4 Jalur metabolisme endogen lipoprotein

2.6.3.3 Jalur Balik Kolesterol

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E (HDL *nascent*). HDL *nascent* yang berasal dari usus halus dan hati, berbentuk gepeng dan mengandung apo A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag kemudian berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran makrofag oleh *adenosine triphosphate - binding cassette transporter-1* (ABC-1). Kolesterol bebas yang diambil oleh makrofag diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua ialah kolesterol ester dalam HDL dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Kwiterovich PO, 2000)



(Sumber : Kwiterovich, 2000)

Gambar 2. 5 Jalur balik kolesterol

2.6.4 Terapi Hiperkolesterolemia

Pengelolaan pasien dislipidemia terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan penghentian merokok. Sedangkan terapi farmakologis dengan memberikan obat anti lipid. Obat-obat tersebut tersedia dalam tabel berikut ini :

Tabel II. 4 Obat anti lipid

Golongan obat	Efek terhadap lipid	Efek samping	Kontraindikasi
Statin	LDL ↓ 18-55 % HDL ↑ 5-15 % TG ↓ 7-30 %	Miopati, peningkatan enzim hati	Absolut: penyakit hati akut atau kronik Relatif : penggunaan bersama obat tertentu
Bile acid sequestrant	LDL ↓ 15-30 % HDL ↑ 3-5 % TG tidak berubah	Gangguan pencernaan, konstipasi, penurunan absorpsi obat lainZ	Absolut : disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dl Relatif : TG > 200 mg/dL
Asam nikotinat	LDL ↓ 5-25 % HDL ↑ 15-35 % TG ↓ 20-50 %	Flushing, hiperglikemia, hiperuricemia, gangguan pencernaan, hepatotoksitas	Absolut : penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: diabetes, hiperuricemia, ulkus peptikum
Fibrat	LDL ↓ 5%–20% (kemungkinan dikarenakan pasienmiopati dengan TG yang tinggi) HDL ↑ 10%–20% TG ↓ 20%–50%	Dispepsia, batu empedu, miopati	Absolut : penyakit ginjal dan hati yang berat

(Arsana, *et al.*, 2015).

ACC/AHA (2013) merekomendasikan statin sebagai obat utama pada pencegahan primer dan sekunder. Obat lain hanya dipakai apabila didapatkan kontraindikasi atau keterbatasan pemakaian statin (Arsana, *et al.*, 2015).

2.6.5 Metode Pengukuran Kolesterol Total

Pengukuran kolesterol Metode kimia lain untuk pengukuran kadar kolesterol yaitu metode *cholesterol oxidase-phenol aminophenazone* (CHOD-PAP). Metode ini menggunakan prinsip oksidasi dan hidrolisis enzimatis dengan reaksi sebagai berikut kolesterol ester pada lipoprotein dipecah oleh enzim

kolesterol esterase menjadi kolesterol dan asam lemak. Kolesterol kemudian mengalami oksidasi dengan enzim kolesterol oksidase sebagai katalis menghasilkan senyawa peroksida (H_2O_2) yang direaksikan bersama fenol dan 4-aminoantipyrine menghasilkan senyawa quinoneimine yang berwarna merah dan dapat diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 500 nm. Pengukuran ini dilakukan pada *reagent blank* / *method blank* (Panil, 2014).

2.7 Tinjauan Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (Ktotal), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (Arsana, et al., 2015).

2.8 Tinjauan Diabetes Menyebabkan Dislipidemia

Kelainan metabolisme lemak pada yang terjadi pada DM tipe 2 yaitu mengalami percepatan katabolisme lemak, disertai peningkatan benda-benda keton, dan penurunan sintesis asam lemak trigliserida. Kelainan ini terjadi akibat efek insulin terhadap metabolisme lemak. Insulin juga meningkatkan pengambilan glukosa dalam sel hati, kemudian glukosa akan masuk pada jalur glikolisis dan menjadi piruvat dan hasil akhir berupa asetil KoA yang merupakan substrat awal sintesis lemak, jadi apabila terjadi kekurangan insulin maka sintesis asam lemak dan trigliserida akan berkurang. Pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah juga akan terhambat (Guyton & Hall, 2008).

. Di jaringan lemak, insulin memacu aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL) untuk pembersihan trigliserida, memacu sintesis asam lemak dan trigliserida, dan menghambat lipolisis (Asdie, 2005). Saat kadar insulin darah turun dan tingkat glukagon naik, tingkat cAMP meningkat pada sel adiposa. Akibatnya, protein kinase A diaktifkan dan menyebabkan fosforilasi *hormone sensitive lipase* (HSL). Bentuk terfosforilasi dari enzim ini aktif dan membelah asam lemak dari triasilgliserol (Marks, et al., 2005). Hal ini menyebabkan pelepasan asam lemak meningkat ke dalam sirkulasi. Akumulasi asam lemak yang serupa dapat timbul dari defek pada transporter asam lemak atau protein pengikat intraselular. Peningkatan FFA ke hati merangsang pembentukan dan sekresi

VLDL sehingga terjadi hipertrigliseridemia. Sebagai tambahan, VLDL merangsang pertukaran ester cholesteryl dari HDL dan LDL untuk VLDL TG. ApoA-I dapat memisahkan diri dari HDL yang diperkaya dengan TG. ApoA-I bebas ini dibersihkan dengan cepat dari plasma, sebagian oleh ekskresi melalui ginjal, sehingga mengurangi ketersediaan HDL untuk transport kolesterol terbalik. LDL kaya TG dapat mengalami lipolisis dan menjadi lebih kecil dan lebih padat (Ginsberg, 2000). Kolesterol total yaitu jumlah keseluruhan kolesterol yang terdapat pada serum darah.

2.9 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang berperan sebagai pemberi electron (*electron donor*) atau suatu senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan fungsi imunitas tubuh (Winarsi, 2011). Antioksidan dapat mengurangi dampak buruk dari senyawa oksigen reaktif pada penderita diabetes mellitus memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah yang besar karena hiperglikemia dapat meningkatkan radikal bebas (Setiawan & Suhartono, 2005).

Mekanisme kerja dari antioksidan adalah menghambat terjadinya oksidasi atau menghambat reaksi berantai pada radikal bebas berasal dari lemak yang mengalami oksidasi. Terjadinya oksidasi disebabkan oleh 4 macam mekanisme reaksi yaitu pelepasan hidrogen dari antioksidan, pelepasan elektron dari antioksidan, addisi asam lemak ke cincin aromatic pada antioksidan serta pembentukan senyawa kompleks antara lemak dan cincin aromatic dari antioksidan (Sayuti & Yenrina, 2015).

2.9.1 Flavonoid

Flavonoid adalah substansi yang berasal dari tumbuh-tumbuhan (herbal) dan yang merupakan antioksidan potensial (Soeharto, 2004). Flavonoid memberikan kontribusi pada aktivitas antioksidannya secara in vitro dengan cara flavonoid mengikat (kelasi) ion-ion metal seperti Fe dan Cu. Ion-ion metal seperti Cu dan Fe ini, dapat mengkatalisis reaksi yang akhirnya memproduksi radikal bebas (Sayuti & Yenrina, 2015).

Quercetin adalah suatu senyawa flavonoid yang memiliki potensi antioksidan, yang ditunjukkan oleh posisi gugus hidroksil yang dapat langsung menangkap radikal bebas (Winarsi, 2011).

Flavonoid utama yang terdapat dalam genus *Mangifera* adalah mangiferin yang merupakan senyawa flavonoid dalam bentuk C-glikosida (Shinde & Chavan, 2014). Mangiferin merupakan antioksidan alami yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan lemak. Mekanismenya dapat meningkatkan produksi insulin di sel β -pankreas (Syah, et al., 2015).

2.10 Aloksan

Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) adalah turunan pirimidin beroksigen yang hadir sebagai alloxan hydrate dalam larutan berair. Alloxan telah digunakan untuk menginduksi diabetes eksperimental karena penghancuran sel beta pankreas yang memproduksi insulin secara selektif. Alloxan menginduksi respon glukosa darah multiphasic saat disuntikkan ke hewan percobaan, yang disertai dengan perubahan invers yang sesuai pada konsentrasi insulin plasma yang diikuti oleh perubahan sel beta ultrastruktural beta yang akhirnya menyebabkan kematian sel nekrotik. Tahap pertama yang terlihat pada menit pertama setelah injeksi alloxan adalah fase hipoglikemik transien yang berlangsung maksimal selama 30 menit (Rohilla & Ali, 2012).

Prinsip kerja aloksan langsung pada sel β pankreas membentuk khelat dengan zinc sehingga merangsang terbentuknya H_2O_2 dan merusak lisosom sel dan menyebabkan degenerasi dan reabsorpsi sel pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin (Szkudelski, 2001). Setelah aloksan diinduksikan, pelepasan insulin yang diinduksi alloxan ini terjadi untuk durasi pendek diikuti dengan penekanan menyeluruh terhadap respons islet terhadap glukosa bahkan ketika konsentrasi glukosa yang tinggi digunakan. Selanjutnya, mekanisme aloksan di pankreas didahului oleh penyerapannya yang cepat oleh sel beta pankreas yang telah diusulkan untuk menjadi salah satu fitur penting yang menentukan diabetes mellitus alloxan. Selain itu, pada sel beta pankreas, proses reduksi terjadi dengan adanya agen pereduksi yang berbeda seperti glutathione (GSH), sistein, askorbat dan kelompok terikat sulfhidril (-SH) yang terikat protein. Alloxan bereaksi dengan dua kelompok SH dalam situs pengikat gula glukokinase yang

menghasilkan pembentukan ikatan disulfida dan inaktivasi enzim. Sebagai hasil dari pengurangan alloxan, asam dialurat terbentuk yang kemudian dioksidasi ulang kembali ke alloxan untuk membentuk siklus redoks untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan radikal superoksida (Rohilla & Ali, 2012).

Menurut (Sujono & Sutrisna, 2010) dosis aloksan yang digunakan adalah 150 mg/KgBB. Secara morfologi terjadi destruksi dan nekrosis pada sel beta pankreas yang *irreversible* (Rohilla & Ali, 2012).

2.11 Tinjauan Obat Tradisional Hiperkolesterolemia

Sumber daya alam bahan obat dan obat tradisional merupakan suatu aset yang perlu terus digali, diteliti, dikembangkan dan dioptimalkan pemanfaatannya. Pemanfaatan dan pengembangan obat tradisional di berbagai daerah merupakan warisan turun temurun berdasarkan pengalaman/empirik selanjutnya berkembang melalui pembuktian ilmiah melalui uji pra-klinik dan uji klinik. Obat tradisional yang didasarkan pada pendekatan "warisan turun temurun" dan pendekatan empirik disebut jamu, sedangkan yang berdasarkan pendekatan ilmiah melalui uji pra-klinik disebut obat herbal terstandar dan yang telah melalui uji klinik disebut fitofarmaka (BPOM RI, 2005).

Penggunaan bahan tanaman sebagai penurun kolesterol sudah lama dilakukan oleh masyarakat sejak dahulu. Saat ini pun telah banyak beredar obat bahan alam sebagai alternatif pengobatan hiperkolesterol yang telah teregistrasi di Balai Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) antara lain produk jamu Alpukin (ekstrak daun alpukat 500 mg), Biolipid (kombinasi ekstrak daun jati belanda 172 mg, daun jati cina 58 mg, rimpang bangle 58 mg, daun kemuning 58 mg, dan daun benalu 58 mg), AV unlipid (kombinasi ekstrak getah guggul 100 mg, bawang putih 175 mg, klabet 175 mg dan lada 25 mg), dan untuk produk obat herbal terstandart (OHT) yaitu Tulak (ekstrak temulawak 550 mg) (BPOM, 2012).

2.12 Tinjauan Tikus Wistar

Tikus adalah mamalia yang sering digunakan dalam penelitian biomedik karena karakteristik tikus yang mudah dikendalikan, memiliki waktu kehamilan yang singkat, masa hidup singkat, dan latar belakang genetik yang jelas. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus yaitu suhu 19-23°C sedangkan kelembapannya 40-70% (Wolfensohn & Lloyd, 2013). Penggunaan

tikus putih jantan sebagai binatang percobaan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil dibandingkan tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina. Tikus putih tidak terlalu bersifat fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Klasifikasi tikus putih (*Rattus novogicus*) sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
 Subkingdom : Chordata
 Kelas : Mammalia
 Ordo : Rodentia
 Sub ordo : Myomorpha
 Family : Muridae
 Subfamily : Murinae
 Genus : *Rattus*
 Species : *Rattus norvegicus*
 Galur : *Wistar*

Nilai fisiologis normal tikus seperti berat badan, temperatur, masa hidup, jumlah kromosom, dan lain-lain harus diketahui karena dapat menjadi parameter kontrol dalam penelitian. Nilai fisiologis normal tikus bergantung pada *strain*, usia, status patogen, metode pengumpulan sampel dan kondisi kandang (Fox *et al.*, 2000). Nilai fisiologis normal tikus dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel II. 5 Parameter normal tikus dewasa

Parameter (tikus dewasa)	Nilai
Berat	
Jantan	300-500 g
Betina	250-300 g
Masa hidup	2.5 – 3 tahun
Temperatur tubuh	37.5 O C
Nomor kromosom (diploid)	42
Konsumsi makanan/24 jam	5g/100g BB
Konsumsi air/24 jam	8-11 ml/100g BB
Volume darah	6 ml/100g BB
Respirasi/menit	85
Volume urin/24 jam	5.5 ml/100g BB

(Fox *et al.*, 2000)

Tabel II. 6 Data Profil Lipid Normal Pada Tikus Wistar

Profil Kadar Kolesterol	Nilai
LDL	7-27,2 mg/dL
HDL	35-85 mg/dL
TG	27,88-29,44 mg/dL
Total Kolesterol	10-54 mg/dL

(Herwiyarirasanta, 2010; Hartoyo, 2011; dan Harini 2009)

